

DISKUTIERTE PATHOGENETISCHE MECHANISMEN DES STRESSULKUS

**Literarische Arbeit unter Berücksichtigung der Weltliteratur
von 1940 - 1974**

von

Walter Wolfgang Havla

aus

Neubrunn

1976 № 380

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

DISKUTIERTE PATHOGENETISCHE MECHANISMEN DES STRESSULKUS

**Literarische Arbeit unter Berücksichtigung der Weltliteratur
von 1940 - 1974**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt
von
Walter Wolfgang Havla
aus
Neubrunn**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.- Doz. Dr. W. Schellerer

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1976

Inhaltsverzeichnis

Seite:

EINFÜHRUNG.....	1 - 2
Problemstellung	
VERÄNDERUNG DER MUKOSADURCHBLUTUNG.....	5 - 15
1.) im "hämorrhagischen" Schock	
-Zirkulationsstop, verringerte O_2 - Spannung	
-Ischämie, Mucusreduktion	
-Stoffwechseldepression, Wirkung proteolytischer Enzyme	
2.) im "neurogenen" Schock	
-Vasokonstriktion, Hypoxidose	
-Thrombokinasefreisetzung, Embolien, Hypoxidose	
3.) durch Stase (Gefäßstauung, Hämokon- konzentration)	
-Hypoxie	
-Mangeldurchblutung	
Diskussion.....	15 - 19
SÄUREWIRKUNG.....	20 - 30
1.) Hyposekretion	
2.) Hypersekretion	
-peptische Andauung der Magenschleim- haut	
-Säurewirkung abhängig von Leer- sekretion	
-Schutz durch säurebindende Prophylaxe	
3.) Säurewirkung und Mangeldurchblutung	
-herabgesetzte Schleimhautresistenz durch Ischämie	
-fehlende Puffersubstanzen durch Ischämie	

	Seite
Diskussion.....	31 - 35
GALLEREFLEX.....	36 - 43
1.) Gallensäuren	
-zerstören die Mukosabarriere, vermehrte H^+ ionenrückdiffusion folgt	
2.) Gallensalze	
-mindern die Durchblutung	
-wirken nicht schädigend bei Pylorusabklemmung	
-zerstören die Mukosabarriere	
Diskussion.....	44 - 45
ZUSAMMENFASSUNG.....	46
LITERATUR.....	47 - 57
LEBENS LAUF.....	58

EINFÜHRUNG

Unter dem Krankheitsbild der akuten Erosionen und Ulzerationen (Stress-Ulzera, akute Ulzera, Cushing-Ulzera, Curling-Ulzera) versteht man frische und oberflächliche Ulzera der Submukosa des Magens oder Duodenums, welche einzeln oder multipel auftreten können. Die Form der Ulzeration ist die eines runden oder ovalen Trichters mit aboral geneigter Achse. Man beobachtet alle Übergänge von oberflächlichen Erosionen bis zu ausgedehnten großflächigen Geschwüren, die am häufigsten zu Blutungen und seltener zur Penetration oder Perforation führen können. Makro- und mikroskopisch ist keine oder aber nur eine ganz geringe entzündliche Reaktion sowie Infiltration in die Umgebung zu beobachten.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die akute Ulzeration des Magens und Duodenums sehr an klinischer Bedeutung und Interesse gewonnen, was sowohl auf die Erweiterung von Indikationsbereich und Ausdehnung operativer Eingriffe, wie auch auf die Zunahme von Verkehrsverletzungen zurückgeführt werden kann.

Akute Ulzerationen sind beschrieben worden im Zusammenhang mit Operationen, Unfällen, massiven Infektionen, Verbrennungen, Anoxie, Schock, Läsionen des ZNS, Herzinfarkt, Überlastung, Röntgenbestrahlung und durch Gebrauch bestimmter Medikamente. Im allgemeinen wird angenommen, daß der von SELYE definierte "Stress" der gemeinsame,

unerläßliche Faktor in der Entstehung der akuten Erosionen und Ulzerationen ist, eine eindeutige Klärung des pathogenetischen Ablaufes ist bis heute jedoch noch nicht gelungen.

Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, mögliche pathogenetische Mechanismen der Stressulkusgenese zu diskutieren. Eine einheitliche Ätiologie des Stressulkus ist nach wie vor unwahrscheinlich. Die folgenden Berichte lassen jedoch als zugrundeliegenden Mechanismus eine verminderte Durchblutung der Magenmukosa möglich erscheinen.

Blut, welches normalerweise das Kapillarbett der Magen-Duodenalschleimhaut perfundiert, wird im Stress durch arteriovenöse Anastomosen der Submukosa der Schleimhaut abgeleitet. Diese wird dadurch ischämisch. Wenn die ischämischen Bezirke nekrotisch und abgestoßen werden, entsteht eine Stresserosion oder ein Stressulkus. Histologisch wird der nur die Schleimhaut betreffende Substanzdefekt als Erosion bezeichnet. Erreicht der Substanzdefekt die Submukosa, spricht man von einem Ulkus. Der Magen hat wegen seines Säure- und Pepsingehaltes die einzigartige Eigenschaft, ischämische Bezirke anzudauern. Während nämlich beim normalen Organismus selbst hohe Konzentrationen von Wasserstoffionen nicht ausreichen, eine normal durchblutete Schleimhaut zu schädigen, gelingt dies im Schock sehr leicht.

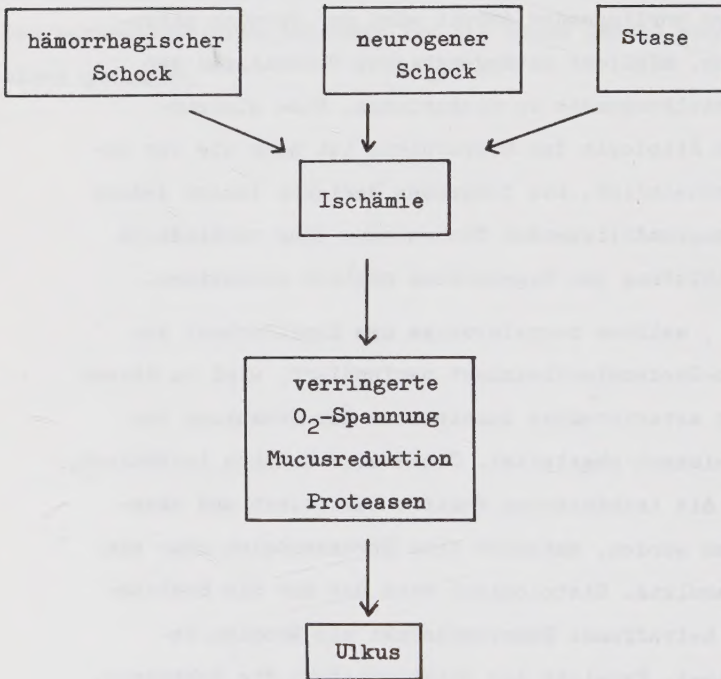


Abb.: 1 Schematische Darstellung der gesicherten pathogenetischen Mechanismen für das Stressulcus.

—————> = gesicherte Wirkung

VERÄNDERUNG DER MUKOSADURCHBLUTUNG

Allgemeine Vorgänge im ischämischen Schock

Der Magen weist eine besondere und sehr unterschiedliche Verteilung der Durchblutung auf: Der HCL-sezernierende Teil (Fundus-Korpus-Region) erhält $\frac{9}{10}$ des Anteils am Magenblut. Die Schleimhaut allein erhält $\frac{3}{4}$ des Magenblutes;

während des Schocks und unter Mitwirkung von gefäßverengenden Mitteln weist die Schleimhaut einen bedeutenden Abfall des Blutvolumens, zusammen mit arterieller Vasokonstriktion, auf ;

parallel zu diesem Abfall des arteriellen Blutvolumens stellt man den Anstieg des Sauerstoffgehaltes des venösen Blutes fest und den Übergang von Gebieten mit großem Arterien Durchmesser in Gebiete mit kapillärem Arterien Durchmesser im venösen Blut; alles Erscheinungen, die bevorzugt bei der Shuntöffnung auftreten (SIBILLY, A. und PH. BOUTELLIER, (59.)).

1.) PEKKA-T. HARYOLA und ARTO SIVULA (51) führen in Versuchen an Kaninchen durch eine rasche Blutentnahme eine Mangeldurchblutung der Magenmukosa herbei:

Die Mukosa wird infolge der Vasokonstriktion allgemein blaß.

Verschieden große, blasse Flecken erscheinen und verschwinden wieder völlig nach Wiederaufnahme des Blutvolumens. Es zeigen sich noch keine Hämorrhagien.

Kleine, scharf begrenzte Flecken verschwinden an gleicher Stelle, wenn das Blut zurückgeführt wird. Nach 15 Minuten Hypovolämie (ausreichend für Irreversibilität) kommt es zu Hämorrhagien nach Wiederauffüllung mit Blut.

Im hämorrhagischen Schock (rasche Blutabnahme) stoppt die Zirkulation in den Flecken. Es entsteht ein anoxisches Gewebe (Abb. 1) in den anämischen Flecken, aus denen es durch Kapillarverletzung blutet (Hämorrhagien). Ulzerationen sind die Folge. Wahrscheinlich entwickeln sich die Hämorrhagien zuerst zwischen Mukosa und Muscularis mucosae, verhüten die Ernährung der Mukosa und führen so zur Nekrose.

ROBERT N. McCLELLAND (45) sieht seine Forschungsergebnisse an Patienten, wonach ebenfalls eine ischämische Schädigung der Mukosa Stressulzera hervorruft, durch folgende Autoren bestätigt: Nach LEONARD (40) und Mitarbeiter ruft Stress (Hypothalamusstimuli und Reizung des Sympathikus)

eine "pendelnde" Gewebsdurchblutung im Magen hervor. Werden nach dem Stress die entstandenen ischämischen Areale wieder mit Blut gefüllt, so führt das zur Nekrose, Ulzeration und Blutung.

Mikrozirkulatorische und Mastzellveränderungen in der Magenmukosa von Ratten bemerken GUTH und HALL (31). In der Kontrollgruppe war das Blut gleichmäßig in der Mukosa verteilt. Bei den gestressten Tieren erfolgte die Anfüllung mit Blut genau unter der Epitheloberfläche der Mukosa gleichzeitig mit einer Reduktion der Zahl der Mastzellen.

Die pathogenetische Bedeutung der Ischämie heben auch TATSUO HASE und BETTY J. MOSS (33) hervor:

Bei normalen Ratten ist das Gewebe der Mukosa durch ein Kapillarnetz charakterisiert, das die Magendrüsen miteinbezieht und die Entfernung zwischen den sich verbindenden Arteriolen an der Basis der Mukosa und den Spitzen der miteinander verbundenen Venolen an der Mukosaoberfläche überbrückt. Submukosale arteriovenöse Anastomosen zeigen sich.

Bei gestressten Tieren erscheinen regelmäßig ischämische Veränderungen der Mukosa, die erst allgemein auftreten, dann jedoch fokal bleiben. Die Ergebnisse hier zeigen, daß im Stress die mukosale Ischämie durch Kontraktion der Arteriolen

verursacht wird und daß ständige, fokale Ischämie einen Gewebsschaden mit Entwicklung zur Ulzeration zur Folge hat.

Im Verlauf längerer Ischämie ist die Oberfläche der Mukosa besonders durch hypoxische Veränderungen verwundbar, weil die Oberfläche am venösen Ende des Kapillarnetzes liegt. Der schützende Mukus und das Oberflächenepithel in den ischämischen Gebieten kann ebenfalls geändert werden, so daß diese Regionen verwundbar werden durch die erosive Tätigkeit des Magensaftes, der von nahegelegenen, gut durchbluteten Mukosateilen kommt (Abb. 1).

Von Bedeutung im hämorrhagischen Schock sind außerdem proteolytische Enzyme:

Der hämorrhagische Schock löst eine allgemeine ischämische Anoxie aus. Dies führt zu einer depressiven Stoffwechsellage der Mukosa. Dadurch werden nun die energieabhängigen Abwehrmechanismen der Zelle so geschwächt, daß proteolytische Enzyme die geschädigten Zellen angreifen können:

Der Nachweis wird dadurch erbracht, daß im Experiment Trasylol, ein Trypsininhibitor im Darm von Tieren (Hunde) angebracht wird und somit die Trypsinwirkung gehemmt bleibt:

Lokal entsteht keine Nekrose, nur in den Nachbarsegmenten. Im irreversiblen Schock wird so die Mukosa geschützt. Es entsteht zwar eine Stoffwechseldepression in der Mukosa nach Retransfusion von Blut, aber die anatomische Integrität der Mukosazellen und Kapillaren bleibt gewahrt, da Trypsin gehemmt ist. Bei nun folgender Trypsinapplikation wird die Durchblutung gestört und es entsteht die sog. tryptische hämorrhagische Nekrose. (FRASER, N. GURD, (30).

GUSTAVO BOUNOUS (7) erhält die gleichen Ergebnisse bei seinen Versuchen am Hund. Es zeigt sich wiederum im normovolämischen Schock, daß Mukosazellen trotz Wiederdurchblutung eine Stoffwechseldepression aufweisen, eine hämorrhagische Darmentzündung durch Wirkung von Trypsin auf diese geschwächten Zellen entsteht und das Tier auf Schockeinflüsse ähnlich wie der Mensch reagiert, wenn man den Darminhalt durch Ausschluß der Enzyme Trypsin und Chymotrypsin ändert.

Weitere Einzelheiten über Vorgänge im Schockzustand erschließt BOUNOUS in neuen Experimenten(8):

Hämorrhagischer Schock und Ischämie zeigen ein Abnehmen der Zellatmung und Sauerstoffutilisation.

Es folgt im Frühstadium des Schocks ein irreversibles Abnehmen der Mucusproduktion drei bis vier Stunden nach Mangeldurchblutung. Im Spätstadium

erfolgt nun die enzymatische Zerstörung -nicht nur oberflächlich, sondern auch eine Störung des Material-transports vom Gewebe zum Gefäß- : Die hämorrhagische Nekrose durch Trypsin beginnt an den Spitzen der Darmzotten und setzt sich ins Innere weiter fort. Die vermutliche Ursache ist Barriere-verlust gegen Proteasen (Abb. 1)

2.) STAEMMLER (1949) hatte aus seinen Untersuchungen von 36 akuten und 50 chronischen Gehirnerkrankungen entnommen, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen akuter Hirnschädigung (neurogener Schock) und den Erosionen des Magen-Darm-Traktes gegeben sei, aber die Befunde im Sinne einer zentral bedingten Kreislaufstörung aufzufassen seien. In gleicher Weise haben KLEMPERER, PENNER und BERNHEIM (38) die Ursache der Magen-Darm-Ulzerationen in einem Spasmus der Abdominalgefäße gesehen, der über einen "Schock" zustande gekommen sei. Der Grund der Störung wurde in einem Mißverhältnis der zirkulierenden Blutmenge und der Kapazität des Gefäßsystems gesehen.

Genauerer über einen möglichen Zusammenhang zwischen akuter Hirnschädigung und Magen-Darm-Ulzerationen (Abb. 1) hat BISCHOF (3) gefunden: Eine Hirnschädigung bei Tieren läßt in der Schleimhaut des Verdauungstraktes erweiterte, stark gefüllte Gefäße sichtbar werden. Dabei dürfte es sich um erweiterte Kapillaren handeln, in denen sich die Erythrozyten

zusammengeballt haben (sludge) . An Orten stärkerer morphologischer Veränderung kommen erweiterte Gefäße , die von der Schleimhautoberfläche bis zur Basis ziehen, zur Darstellung. Die Zu- und Abflüsse der Schleimhautgefäße werden im Bereich der Schleimhautbasis, also auf der Muscularis mucosae, durch meist große, prallgefüllte Gefäße sichtbar. Gleichzeitig finden sich in der Submukosa stark erweiterte Gefäße, die auch zu großen Hämatomen Anlaß geben können. Es handelt sich dabei um das Bild der Stase. In ihrem Gefolge treten Schleimhautdefekte auf, aus denen es in den Darm blutet. Es gibt zwei Möglichkeiten der Erklärung:

Durch die umschriebenen Hirnschädigungen kommt es zum "neurogenen Schock", der zur arteriellen und venösen Vasokonstriktion führt und damit zu einem erhöhtem Blutnachschieb zum rechten Herzen, gleichzeitig aber auch durch Widerstandserhöhung in der Peripherie zur Minderung des Auswurfs aus dem linken Herzen. Die Folge davon ist eine Überfüllung des kleinen Kreislaufs, die zum Lungenödem und schließlich zu Lungenblutungen führt. Zur Hypoxidose im Magen-Darm-Trakt, die durch Vasokonstriktion bedingt ist, tritt nun in Form des Lungenödems eine generalisierte Hypoxie, die die Hypoxidose im Magen-Darmsystem so verschärft,

daß es in diesem Gewebsbereich zu Gefäßparalysen und Schleimhautzerstörungen kommt (siehe auch JOHN F. MULLANE (48)).

Bei schweren Gewebsverletzungen, besonders aber bei Verletzungen des Gehirns, kommt es zur Freisetzung von Gewebsthrombokinase. Diese führt zwar noch nicht zur Blutgerinnung bzw. Thrombose, wohl aber zur Aggregation von Thrombozyten, unter Umständen gleichzeitig mit Leukozyten. In weiterer Folge tritt auch eine erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten dazu. Durch diese Thrombozytenaggregation kommt es zu einer multiplen Embolisierung kleinster Gefäßverzweigungen. Das betrifft in erster Linie die Lunge, weil es das erste von den kleinen Aggregaten passierte Gefäßgebiet ist, dann aber den Magen-Darm-Trakt, die Niere und die Haut, weil hier durch Kontraktion der vorgeschalteten Arterien im Schock der Durchströmungsdruck und die Durchströmungsgeschwindigkeit besonders stark herabgesetzt sind.

Der erste Vorgang ist danach eine Mikroembolisierung (mit konsekutiver Hypoxidose und Zentralisation), die zum Teil, solange das Druckgefälle ausreicht, noch gelöst werden kann, die aber durch zusätzliche Aggregation der Erythrozyten verschärft wird. Nach einem Stadium, das etwa dem von KNISLEY (1945) beschriebenen Bild des "sludge" entspricht, kommt es

schließlich zur Prästase und Stase, d.h. zu Plasmaausstritten und damit sekundär weiter zu einem zusätzlichen Volumenmangel. Die schwere Hypoxidose, hervorgerufen durch die Mikroembolisierung, führt weiter zu Lungenödemen und den akuten Magen-Darm-Blutungen.

3.) Eine akute Dehnung des Magens, gekennzeichnet durch Aufstoßen und Erbrechen, führt zum Anwachsen des Druckes im Lumen. Dabei wird die Mukosa verletzt: Blutungen, Ödeme, Hämorrhagien und Erosionen treten auf (Abb. 1).

GREGORY BULKLEY, HARVEY GOLDMAN und W. SILEN (12) untersuchten an Kaninchen Art und Entstehung der durch intraluminalen Druck ausgelösten Verletzungen. Zur Druckerhöhung wurde der Magen nach Einfüllen einer Restlösung mit 150 mm Luft plötzlich gedehnt: Hämorrhagien und Ödeme bei Druckverletzungen und Ulzera nach Säure- und Druckverletzungen zeigen, daß eine Magendilatation infolge erhöhten Druckes eine Gefäßstauung (-konstriktion) und Sauerstoffmangel des Gewebes zur Folge hat. Dies ist verantwortlich für die Pathogenese der Läsionen. Fügt man Säure hinzu, zeigen sich Ulzerationen und Perforationen im Gewebe.

Daß auch eine Stauung der Magenvenen, wie sie bei Zirrhose mit portaler Hypertension beobachtet wird, die Ulkusbildung ermöglicht, beweisen MARVIN L. GLIEDMAN und Mitarbeiter (26) . Im Tierversuch (Hund) werden die gastrosplenischen und gastroduodenalen Venen unterbunden: Venenstauung und Erhöhung des Magengewichtes sind die Folge. Ulzerationen werden durch Histamininjektion erzeugt. Ein gastroduodenaler Stau bewirkt zwar keine duodenale Perforation oder Blutung, jedoch steigert sich die Anzahl der Ulzerationen. Das erhöhte Vorkommen von Magenläsionen könnte die Folge der Histaminwirkung auf Gefäße und Blutzirkulation des schon gestauten Magens sein.

IVAN BARONOFISKY (1) hebt die Bedeutung der Hämokonzentration bei der Geschwürsbildung hervor. Hämokonzentration wurde entweder durch Ersatz roter Blutkörperchen nach Plasmaphorese oder mittels Dehydratation durch hypertone Salzlösung erreicht, d.h. Tiere mit Hämokonzentration zeigten post mortem eine Ulkusbildung : Der steigende Hämatokrit (über 60 - 70) führte zu steigender Viskosität des Blutes , was wiederum eine Stase bedingt. Stase bedeutet Mangel durchblutung (-ernährung) des Gewebes:

Peptische Verdauungsenzyme zerstören die Magenmukosa. Außerdem begünstigt die Hämokonzentration

eine steigende Empfänglichkeit der Mukosa für Ulzeration durch Thrombusbildung an den Gefäßenden.

Diskussion

Neuere Untersuchungen zur Pathophysiologie des stressbedingten Ulkus von W.H. SCHELLERER (55) zeigen aufschlußreich die Abhängigkeit der Mukosadurchblutung von bestimmten biologischen Größen:

1.) Gewebs-pO₂ in Magenwand und Blutfluß im versorgenden Gefäß.

Im Tierversuch (Hund) konnte gezeigt werden, daß der lokale Partialdruck des Sauerstoffs in der Magenschleimhaut ein verlässlicher Maßstab für zeitgleiche Blutversorgung ist.

2.) Morphologische Befunde beim Fesselungsstress der Ratte.

Man beobachtet im gewählten Stressmodell an der Magenmukosa umschriebene Schleimhautnekrosen und Substanzdefekte verschiedener Tiefe. Verglichen mit einer ganzen Reihe anderer Stressmodelle, wie etwa dem Elektroschock, rasch erfolgenden Temperaturunterschieden, körperlicher Maximalleistung bis zum Kollaps, gestattet der

Fesselungsstress ein für jedes Tier reproduzierbares Vorgehen.

3.) Gewebs-pO₂ und stressbedingte Magenschleimhautläsionen.

In Abhängigkeit von der Zeitdauer des Fesselungsstress beobachtet man ein Absinken der aktuellen pO₂-Konzentration der Magenmukosa (reversibel). Bei den durch Zwangshaltung erzeugten stressbedingten Schleimhautnekrosen und Erosionen liegt unmittelbar nach Stressbeendigung in der Magenschleimhaut eine Verringerung der Sauerstoffspannung vor. Sie ist Ausdruck einer Minderdurchblutung der Magenmukosa. Die Schwere der Läsion steht in positiver Korrelation zum Ausmaß der Erniedrigung des pO₂. Nach 6-8 Stunden sind die Veränderungen geringer als nach 24 Stunden.

4.) Fesselungsstress an der adrenalectomierten und scheinoperierten Ratte.

Sowohl Stress allein als auch Adrenalectomie erhöhen den Ulkusindex sehr stark und reduzieren gleichzeitig die Durchblutung. Die tiefsten pO₂-Werte werden bei adrenalectomierten Ratten im Stress beobachtet. In jüngster Zeit wurde von GANGULY (23) über den Einfluss der beidseitigen Adrenalectomie auf die Entstehung von Stressulzera bei der Ratte hingewiesen. Auch dieser

Untersucher fand, daß die adrenaletomierte Ratte gegenüber Stress wesentlich empfindlicher ist als die intakte, und daß durch vorausgehende Vagotomie der Effekt nahezu aufgehoben werden kann. Eine Reihe von humoralen Faktoren muß also am Zustandekommen der Ulzera oder deren Verhinderung beteiligt sein, wenn man auch bei der Ratte dem vagalen Gastrin und der nachfolgenden Hypersekretion eine pathophysiologische Bedeutung beimißt.

5.) Glukagon beim Fesselungsstress.

Verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe findet man in allen Stressgruppen erhöhtes Glukagon. Die dabei herabgesetzte Magenschleimhautdurchblutung (LIN, T.M.; 42) der Ratte steht in einem statistisch gesichertem Zusammenhang mit dem zeitgleich gemessenen Pankreasglukagon im Serum. Somit konnte die Bedeutung dieses Wirkstoffes als wichtiges Stresshormon bestätigt werden (BLOOM, S.R. und DANIEL, P.M.; 5). Da Pankreasglukagon auch nebennierenunabhängig ansteigt, läßt sich vermuten, daß die Auswirkungen einer Stresssituation auch von extrarenalen Faktoren bestimmt werden. Zudem ist seit mehreren Jahren bekannt, daß Pankreasglukagon auf die Magen-

sekretion hemmend wirkt (LIN T. M. und
G.F. SPRAY; 41).

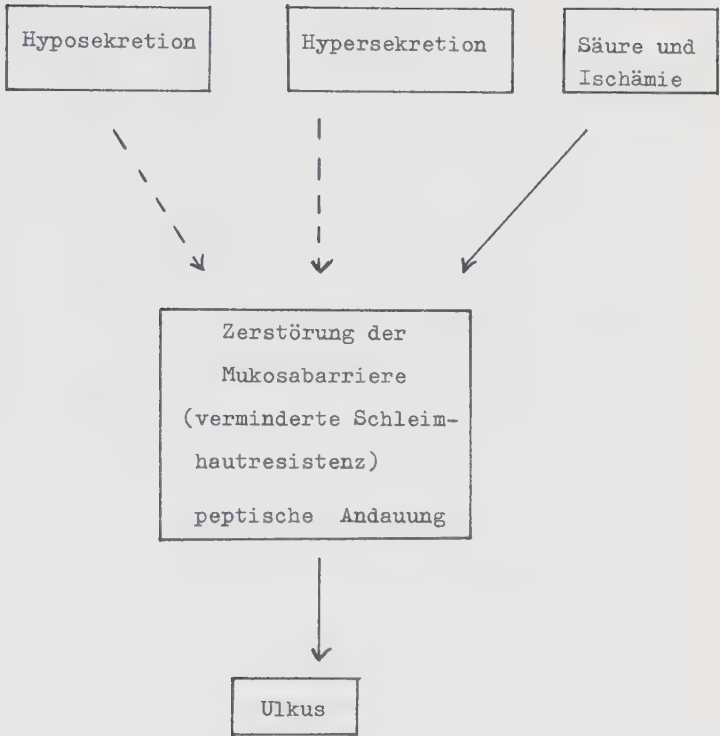


Abb. 2: Schematische Darstellung der gesicherten und diskutierten pathogenetischen Mechanismen für das Stressulcus.

- = gesicherte Wirkung
- - - - -→ = diskutierte Wirkung (s. Diskussion)

SÄUREWIRKUNG

Experimentelle und auch autoradiographische Untersuchungen an der normalen und pathologisch veränderten Magenschleimhaut sprechen dafür, daß der peptischen Wirkung, vor allem der Salzsäure, eine wichtige Rolle bei der Erosionsentstehung zukommt. Es ist heute bekannt, daß das Oberflächenepithel der Magenschleimhaut einen laufenden Zellverlust mit Zellabstoßung in das Lumen zeigt und daß z.B. am Magenfundus eine in der Halsregion der Drüsen lokalisierte Proliferationszone für die Zellneubildung verantwortlich ist. Die hier neugebildeten Zellen wandern zur Oberfläche und gleichen den laufenden Zellverlust aus (EDER; CASTRUP; 20). Bei einer vermehrten und verlängerten Salzsäureausschüttung aus den spezifischen Drüsen und an der Pylorusschleimhaut durch die Salzsäurewirkung vom Lumen her gehen vermehrt Oberflächenzellen verloren; dieser Verlust kann nur durch eine begrenzte Steigerung der Zellneubildung ausgeglichen werden. Eine Überforderung dieses Ausgleichsmechanismus führt durch mangelnden Zellersatz zum Oberflächendefekt, der der Leistenspitzenerosion, wie sie bereits KONJETZNY beschrieben hat, entspricht. Unter Übergreifen auf die benachbarten Drüsen oder Schleimhautzotten entsteht die hämorrhagische Erosion, die entweder nur Teile oder die gesamte Schleimhaut

erfaßt. Experimentell läßt sich diese Entstehung bei gesteigerter Salzsäureproduktion durch hochdosierte Histamin- oder Gastrinzufuhr verfolgen. Daß eine zugleich vorhandene venöse Stauung die Entstehung hämorrhagischer Erosionen begünstigt, ist einleuchtend. Bei Berücksichtigung der aus dem Experiment heute gewonnenen Vorstellungen und der Befunde beim Menschen spricht alles dafür, daß für viele Fälle die verlängerte und verstärkte vagale Phase der Salzsäureausschüttung für die Erosionsentstehung maßgeblich ist.

1.) Nach JOHN SKILLMAN (62) ist Hyposekretion, als Folge einer zerstörten Mukosabarriere, ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Ulkulentstehung (Abb. 2). Er fand mit seinen Mitarbeitern eine stark erhöhte Rückdiffusion von Wasserstoffionen bei ungefähr der Hälfte von 26 Schwerkranken (die Permeabilität der Mukosa für Wasserstoffionen ist eine normale Eigenschaft des menschlichen Magens) und eine Verminderung der Säuresekretion bei Gesunden nach akuter Hämorrhagie (15 % des Volumens). Dabei war die Permeabilität für Wasserstoffionen nicht erhöht. Bei Kaninchen wurde die Mukosabarriere im hämorrhagischen Schock geschädigt, worauf eine gesteigerte Säurerückdiffusion einsetzte. Ulzerationen erscheinen bei 9/10 Tieren.

In jeder Gruppe resultiert die Blutung in Hemmung der Magensäuresekretion. Eine Zerstörung der Mukosabarriere, besonders während schwacher Durchblutung, ist Ursache der Ulkusbildung.

DAVENPORT (16,17) konnte nachweisen, daß eine Rückdiffusion von Wasserstoffionen durch die Magenschleimhaut diese schädigt: Normalerweise wird ein übermäßiges Eindringen von Wasserstoffionen in die Mukosa durch die Mukosabarriere verhindert. Durch Azetylsalizylsäure, durch Alkohol und auch durch

Gallensäuren wird diese Barriere zerstört, das elektrische Potential der Magenschleimhaut nimmt ab und es kommt zu einem deutlichen Rückgang der Mukosadurchblutung. Auch das bei der Fettverdauung durch Einwirken der Phospholipase A auf Lecithin entstehende Lysolecithin hat eine ähnliche zytotoxische Wirkung und zerstört die Schleimhautbarriere. Aus diesen Ergebnissen ergeben sich neue Gesichtspunkte für die Pathogenese dieser Magenkrankungen. Blutungen erfolgen nach DAVENPORT also nicht ohne Diffusion von Wasserstoffionen in die Mukosa.

2.) Dazu im Widerspruch stehen Forschungsergebnisse, die in der Hyperazidität die eigentliche Ursache bei der Entwicklung von Stressulzera sehen (Abb. 2): HERZL RAGINS u. L. DRAGSTEDT (52) erklären die Verschlimmerung der peptischen Ulzera mit anwachsender Magensäuresekretion. Nach SCHATTENFROH (54) ist es die Vermehrung der Magensäure und vor allem der eiweißspaltenden Fermente, was zur Andauung der Magenwand führt, insbesondere dann, wenn die Schleimhaut stellenweise nicht gut durchblutet oder überdehnt ist, also eine Störung der Harmonie zwischen Sekretion und Motilität besteht. Entscheidend ist,

daß es z.B. intra-und postoperativ zu einem steilen Anstieg der freien Salzsäure, der Gesamtazidität, des pH und vor allem der peptischen Aktivität des Magensaftes kommt. M. MASUDA u. Y. MATSUO (44) haben sich eingehend mit der Magensaftabsonderung aus den Magengrübchen , den Foveolae gastricae, befaßt. Diese Sekretion, durch Gastrin stimuliert, wird von ausgedehnten submukösen, intramukösen und intramuralen Blutungen gefolgt, die in erster Linie von Kapillargefäßen ausgehen. Die Blutung kommt dadurch zustande, daß einerseits die Blutung sistiert, andererseits vermehrt Salzsäure und Pepsin freigesetzt werden. Es kommt zur peptischen Andauung der Magenschleimhaut.

TETSUHIKO HATAFUKU (34) untersucht die Ulkusbildung nach Histaminapplikation. An der Vorderwand des Magens oder Duodenums wird auf künstlichem Wege ein Ulkus erzeugt. Normalerweise heilt es innerhalb vier Wochen aus. Bei Übersekretion von Säure nach Histaminapplikation aber erfolgt Ausdehnung und Perforation des Ulkus innerhalb vier Wochen. Die Heilung eines Ulkus ist also nur möglich, wenn die Säuresekretion im Magen reduziert wird.

Allgemein läßt sich also sagen, daß Patienten mit einer Entwicklung eines Stressulkus immer Hyperazidität aufweisen, ob nun ausgedrückt durch Säure-

übersekretion (LUCAS; SUGAWA, 43) oder auch durch Erhöhung des CO₂-gehaltes im Blut (W.S. BLAKEMORE, 4).

Die schädigende Wirkung der Salzsäure auf die Magenschleimhaut ist aber auch abhängig von der Leersekretion des Magens: Nach verschiedenen urologischen Operationen (W. SCHMITZ, KONRAD, 57) traten bei sechs Patienten akute Magen- und Duodenalgeschwüre auf.

Fünfmal kam es zu einer mit konservativen Maßnahmen nicht beeinflussbaren Blutung, einmal zur freien Perforation. Nach Ansicht von W. SCHMITZ und KONRAD ist die Pathogenese der postoperativen akuten Geschwüre noch nicht endgültig geklärt. Neben einer hyperaziden und hochproteolytischen Leersekretion des Magens während und nach der Operation sind lokale Magenwandveränderungen, wodurch die Bedingungen für eine Schleimhautnekrose gegeben sind, anzunehmen.

Die Bedeutung der Leersekretion unterstreicht auch GEORGE (25). Patienten mit Magenulkus entleeren langsamer als Gesunde oder Duodenalulkusranke. Magenranke zeigen eine gleich schnelle Säuresekretion wie Gesunde, die Säure hat aber längeren Kontakt zur Mukosaschicht. Bei schneller Entleerung und wenig Säuresekretion ergibt sich eine hohe Konzentration, bei langsamer Entleerung und großer Säure-

sekretion eine geringe Konzentration. Je länger die Entleerung , desto länger kann die Säure auf die Mukosa einwirken.

Durch prophylaktische säurebindende Maßnahmen kann die Magenmukosa vor Hyperacidität und schädlicher Säurewirkung weitgehend geschützt werden:

Nach K. FUCHS und H.D. BECKER (21) werden im chronischen Stress häufig Läsionen der Magenschleimhaut beobachtet. Verantwortlich dafür sind vermutlich Zirkulationsänderungen in der Mukosa und gesteigerte Magensaftsekretion. Im Stress werden Ratten getestet und man findet, daß bei Tieren mit Shay-(Pylorus) ligatur die Säuresekretion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant absinkt. Tiere mit Duodenalfistel zeigen im Stress eine um zehnfach geringere Säureproduktion als vergleichbare Shay-Tiere. Durch eine Senkung der Azidität (Histaminverarmung, Vagotomie) läßt sich nach FUCHS und BECKER die Entstehung von Stress-ulzera verhindern.

Bei gefährdeten Patienten (Tetanus, Schädeltraumatiker, Hirnoperierte, Verbrennungen) konnte STIRNEMANN und BOUBISSE (64) mit viertelstündlicher Milch- oder Sonderkostgabe plus Alucol compositum,

falls das pH des Magensaftes unter 2,5 absank, Magenblutungen, Perforationen und Ulzera (von 9,5 % auf 4,3 %) fast vollständig verhindern. Die Häufigkeit der Blutungen und Erosionen in der Magenschleimhaut nahm dagegen nicht im gleichen Maße ab. Diese Veränderungen entstehen möglicherweise schon bei milderer peptischen Noxen als die Ulzera oder haben überhaupt einen anderen, nicht-peptischen Entstehungsmechanismus. Die säurebindende Prophylaxe führt auch nicht zu einer dauernden Alkalisierung des Magensaftes. Die periodische Neutralisierung gewährt aber der Schleimhaut eine ausreichende Erholungsphase. Dadurch wird das dynamische Gleichgewicht zwischen Andauung und Erhaltung an der Schleimhaut auf die Seite der Erhaltung verschoben (siehe auch W. RITCHIE 53).

3.) Neben der starken Betonung der Säure-Pepsin-Wirkung, die aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse verschiedenartig bewertet wird, steht das pathogenetische, gleichzeitige Zusammenwirken von Säure und Zirkulationsstörung (Abb. 2):

Vorstellungen von BONFILS (1958, 1959), der dem Salzsäure-Pepsinfaktor lediglich einen Einfluß

bei der Verschlimmerung der Ulzera, jedoch nicht bei ihrer Auslösung zuspricht, unterstreichen: Die primäre Läsion betrifft zuerst das Gefäßsystem, während der "ätzende" Magensaft erst in der zweiten Phase sezerniert wird und darum seine pathogenetische Wirkung entfalten kann.

Nach HARVEY GOLDMAN (27) zeigen sich vor der Ulkusbildung eine erhöhte Säureproduktion, eine Dilatation der Venen und eine Schädigung der Muscularis mucosae. Diese Faktoren und die koagulierende Nekrose deuten auf die bedeutende Rolle der Ischämie bei der Ulkulentstehung hin. Diese Ischämie resultiert aus der Muskelkontraktion und Kompression der intramuralen Gefäße. Degeneration der oberflächlichen Mukosazellen ist die Folge. Nach GOLDMAN ist eine erhöhte Säureproduktion nicht die einzige Ursache der Läsionen. Eher begünstigt das Wirken der freien Säure auf die durch Ischämie geschädigte Mukosa die Ulkusbildung.

KLEIN und GHEORGIU (37) stellten dazu morphologische und pathophysiologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung (Nahrungskarenz, Immobilisation) an: Die erste Phase erstreckt sich über die ersten drei Stunden und läßt funktionelle Veränderungen insbesondere an den Gefäßen der

tieferen Wandschichten des Magens erkennen, besonders durch eine Konstriktion der Arteriolen in der Submukosa. Die zweite Phase folgt mit trophischer Schädigung der Mukosa durch Hypoxie und Stase in den Kapillaren der Mukosa. Dritte Phase: Der in dieser zweiten Phase unter cholinergischem Einfluß sezernierte hochkonzentrierte hyperazide stagnierende Magensaft wird durch eine gleichzeitige hochgradige Kontraktion der Magenwand in innigen Kontakt mit der Magenschleimhaut gebracht und verursacht etwa eine Stunde nach Überschreitung der Gipfelsekretion in der dritten, läsionellen Phase die organischen Schädigungen in Form von Erosionen und Ulzera.

Ischämie hat ganz allgemein ein Absinken der Schleimhautresistenz zur Folge: JACOBSON (36) stimuliert im Tierexperiment die Sekretion und beobachtet eine gesteigerte Schleimhautdurchblutung, welche die gesteigerte Aktivität bei Sekretion mit Blut versorgt (siehe auch J. FUNOVICS und G. KRETSCHMER, 22). Nach JACOBSON ist die Ätiologie der Ulkulentstehung zwar ungeklärt, aber als sicherste Hypothese gilt: Die Ulkusbildung wird durch eine übermäßige Säuresekretion und das gleichzeitige Absinken der Schleimhautresistenz gefördert. Eine lokale Minderdurchblutung kann u.a. zur Geschwürsbildung beitragen. Die Durchblutung unterstützt

die Sekretionsprozesse und damit die Funktionsfähigkeit des Magens.

Auch für HORACE DAVENPORT (17) bleibt die unmittelbare Ursache der Blutungen unbekannt. Er stellt aber fest, daß Vasokonstriktion, Stase und Hämorrhagien bei Anstieg der Säurediffusion in die Mukosa (Gleichgewichtsstörung) erfolgen. Es besteht nämlich nach DAVENPORT ein Gleichgewicht zwischen Blutzirkulation und Säurediffusion: Das Blut in den Kapillaren bringt Puffersubstanzen und entfernt so die Säure; d.h. hohe Zirkulation bedeutet wenig Säure in der Mukosa und eine hohe Barriere gegen die Säurediffusion in die Mukosa. Das Gleichgewicht wird also durch die Zirkulationsreduktion oder einen Anstieg der Säurediffusion gestört.

Diskussion

- 1.) Zweifel hinsichtlich der Behauptung , Hypo-
sekretion schädige die Magenmukosa (Abb. 2),
haben G.K. WLODECK und R.K. LEACH (66) . Es
gelingt ihnen im Tierversuch zu zeigen, daß bei
Vorliegen eines Ulkus ebenfalls ein erhöhter
Austausch von Wasserstoffionen gegen Natrium-
ionen vor sich geht. Dieser Säurereflux re-
sultiert dann in einer Peritonitis und gilt als
Ursache der Schmerzen bei Magengeschwüren. Ins-
gesamt aber nimmt die Fähigkeit der Mukosa, den
Austausch zu verhindern, nicht stark ab. Die
Ulzeration führt also nicht zu einer fort-
schreitenden Schädigung der Mukosabarriere. Bei
allgemeiner Veränderung der Mukosa wäre der
Ionenverlust größer. Es besteht also nur eine
lokale Schwächung dieser Barriere, nur ein
lokaler Verlust an Salzsäure . Die Restmukosa
kann die Säurelösung gut aufrechterhalten.
- 2.) Ebenfalls umstritten ist die These, Hyper-
sekretion sei unabdingbar für die Ulkuser-
stehung (Abb. 2): Nach D.A. BRODIE und K.F.
HOOKE (11) ist eine Änderung in der Blut-
zirkulation möglicherweise ein entscheidender
Parameter in Beziehung zu stressinduziertem

Magenbluten. Jedoch zeigt sich bei einer durch Arzneistoffe ausgelösten Reduktion der Magendurchblutung beim Hund, daß die Magensekretion ebenfalls vermindert wird. Wenn sich diese Beziehung auch bei der Ratte bewahrheiten sollte (BRODIE und HOOKE), würde die Verminderung des Sekretionsvolumen durch Vasokonstriktoren und -dilatoren auch auf eine Minderung der Blutzirkulation schließen lassen. Wahrscheinlicher ist aber, daß Magenbluten -induziert durch Kälte und Immobilisation- unabhängig ist vom Betrag der Säuresekretion. Die Reduktion der Blutungen durch 5 von 6 Vasodepressoren deutet darauf hin, daß Änderungen in der Vaskularisation dem stress-induziertem Magenbluten entgegenarbeiten können.

ROBERT N. Mc CLELLAND (45) und seine Mitarbeiter verglichen die Magensekretion und die Darmzirkulation bei gesunden Menschen mit Patienten mit Trauma und schwerem hämorrhagischen Schock und kommen zum Ergebnis: Die Stressulkusbildung ist offensichtlich von der Säureüberproduktion unabhängig. Daß Magensäure nicht vermehrt produziert wird, bestätigten schon frühere Berichte: BRODIE und HANSON (10) und RENÉ MENGUY (47) fanden, daß Zwangshaltung ein Absinken der Salzsäuremenge bei der Ratte mit Pylorusligatur verursachte. BONFILS und LAMBLING (6)

fanden keine Änderung in der Magensäuresekretion bei Tieren unter Stressbedingungen. WATTS und CLARK (65) berichteten ebenfalls von keinem Anstieg der Säureproduktion bei Patienten mit schwerem Schädeltrauma.

W.M. CAPPER (13) untersucht die Theorie von DRAGSTEDT (1956), wonach Magenretention zur übermäßigen Bildung von Gastrin mit folgender Hyperchlorhydrie führt, was seinerseits Ulzera an der kleinen Kurvatur hervorruft, - und kommt zu dem Ergebnis, daß an der betreffenden Kurvatur eine Hyperazidität bei Ulkusbildung nicht gefunden werden kann. Eher das Gegenteil tritt ein, d.h. eine verringerte Säuresekretion. Für CAPPER ist ein Ulkus durch ein großes alkalisches Gebiet entlang der kleinen Kurvatur mit reduzierter säurebildender Zellmasse charakterisiert. Bei der Ulkuserstehung findet man also nur eine geringe Azidität wegen der geringen Anzahl säurebildender Zellen. Angesichts der Leerungszeit, der verminderten Sekretionsreaktion und dem reduzierten Gebiet an säurebildenden Zellen ist die Gastrin-Hyperaziditätstheorie nicht haltbar. Es gibt also keinen Beweis, daß ein Ulkus mit Hypersekretion einhergeht. Dagegen findet sich beim Ulkus nur eine geringe Zahl von säurebildenden Zellen.

Tierversuche von L. NORTON und P. NOIAN (49) bestätigen, daß die Magensäuresekretion im oder nach hämorrhagischem Schock sich nicht wesentlich ändert und vermutlich nicht von primärer pathogenetischer Bedeutung bei der Ulkusbildung ist. Juxtamukosaler Magen-pH nimmt genau in den Gebieten ab, in denen danach Ulzera entstanden.

Diese Abnahme dürfte Folge, nicht Ursache der Ulzeration sein.

ANTHONY GODDMAN (28) erforscht die Wirkung zweier HCL-reduzierender Operationen zur Entstehung des Stressulkus am Schwein: Die Verletzungen der Mukosa führen zu Hämorrhagien und zwar egal , ob Säure anwesend ist oder nicht.

Auch D. BIRNBAUM und F. KARMELI (2) glauben, daß die Geschwürsbildung unter Immobilisationsstress unabhängig von der Säureproduktion ist. Das Zusammenreffen von verminderter Säuresekretion und erhöhter Blutungsneigung ist widersprüchlich und erfordert noch weitere Aufklärung.

Es ist wahrscheinlich, daß die Diskrepanzen über die berichtete Bedeutung der Magensäure für die Entwicklung stressbedingter Magenläsionen darauf zurückzuführen sind, daß zu verschiedenen Zeiten und mit verschiedenen Techniken untersucht wurde.

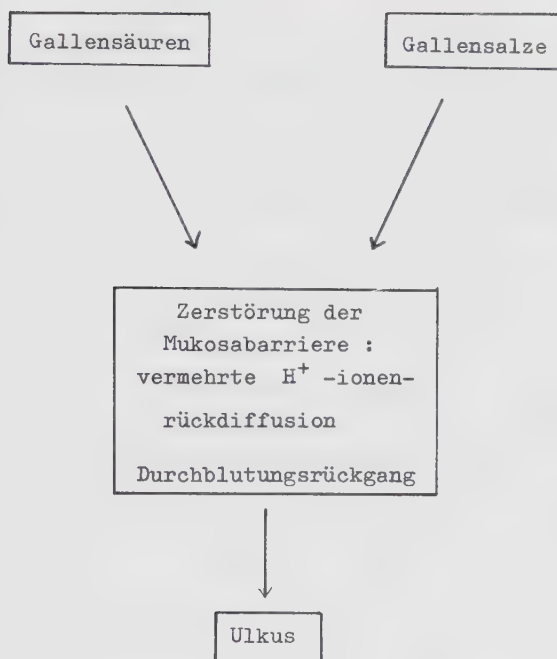


Abb. : 3 Schematische Darstellung der gesicherten pathogenetischen Mechanismen für das Stressulcus.

—————→ = gesicherte Wirkung

GALLEREFLEX

Der Rückfluß von Duodenalinhalt in den Magen wirkt sich in bestimmter Weise auf seine Schleimhaut aus, wobei das Ausmaß dieser Veränderung von der Stärke und Dauer des Rückflusses bestimmt ist. Diese Faktoren sprechen gegen die Stase-Gastrin-Hypersekretionstheorie. Sie verschieben den Akzent vom Magen auf das Duodenum bei der Ätiologie des Magengeschwürs. Wie ein Duodenalulkus die Reaktion des Duodenums auf die Magensekretion ist, so ist das Magengeschwür die Reaktion des Magens auf Duodenalinhalt. Das Ausmaß des Rückflusses aus dem Duodenum hängt von der Größe der Pylorusöffnung und der Stärke der Aktivität des Duodenums ab.

1.) Das fallweise Vorkommen eines Refluxes von Duodenalinhalt in den Magen ist schon lange bekannt. Während man früher diesem Rückfluß wegen seiner alkalischen Komponente eine säurebindende, vor Ulzerationen schützende Wirkung zuschrieb -es wurden sogar Operationsmethoden angegeben, die durch Steigerung dieses Influxes ein Ulkus ventriculi zur Abheilung bringen sollten- wird in den letzten Jahren immer mehr auf die schleimhautschädigende Wirkung der Gallebeimengung (Abb. 3) aufmerksam gemacht (siehe GEALL, M.G. ; PHILIPPS, S.E. ,(24); A. LAMBLING (39)

SCHMIDT-WILCKE, H.A. (56); WORMSLEY, K.G. (67)).

Der duodeno-gastrische Reflux scheint nach WORMSLEY, K.G. (67) ; COCKING, J.B. und GRECH , P. (15) bei der Entstehung des Magengeschwürs eine wichtige Rolle zu spielen: Bei Magenulkuskranken wurde gehäuft ein Rückfluß gallehaltigen Duodenalsekrets in den Magen beobachtet und RHODES und Mitarbeiter (1969) wiesen im Magensaft von Ulkus ventriculi-Trägern einen vermehrten Gehalt an Gallesäuren gegenüber einer magengesunden Kontrollgruppe nach. Auch gastroscopisch kann dieser Reflux festgestellt werden (CLEMENÇON, G. (14) .

In Untersuchungen an 640 Patienten mit einem radiologisch oder gastroscopisch nachgewiesenem Ulkus ventriculi fanden K. SCHWAMBERGER und Mitarbeiter (58) bei der Magensäure-Analyse in 493 Fällen (77 %) eine Gallebeimengung in wenigstens drei 15-Minuten-Portionen. Bei 922 Kranken mit Zwölffingerdarmgeschwüren betrug der entsprechende Prozentsatz 10,9 %. Die Tatsache, daß Ulzera ventriculi meist im Antrum lokalisiert sind, läßt sich nach Meinung von SCHWAMBERGER mit der pathogenetischen Bedeutung des duodeno-gastrischen Refluxes gut in Einklang bringen. Erstens können die Gallensäuren in den pylorus-nahen Magenbezirken am besten auf die Schleimhaut

einwirken; zweitens ist die Antrummukosa von vornherein etwa 20-30 mal durchlässiger für Ionen als die Schleimhaut des Korpus oder Fundus ventriculi.

SROOS SAFAIE-SHIRAZI (60) gelang es, zusammen mit seinen Mitarbeitern, in tierexperimentellen Untersuchungen nachzuweisen, daß für die Entstehung eines Stressulkus neben dem Vorhandensein von Wasserstoffionen auch eine gesteigerte Ionenpermeabilität der Schleimhaut und eine verminderte Blutzirkulation in der Mukosa von Bedeutung ist. Gallensäuren bewirken durch die Zerstörung der Mukosabarriere eine vermehrte Diffusion von Wasserstoffionen.

Die wichtige Rolle der Galle in der Pathogenese des Stressulkus beim Schwein wurde auch von BRAUN und Mitarbeiter (9) unterstrichen. SCHMIDT-WILCKE (56) und LAMBLING (39) beobachteten am Menschen das vermehrte Auftreten eines duodeno-gastrischen Refluxes in Stress-Situation, und ABBOT und Mitarbeiter (1952) konnten unter dem Einfluß eines schmerzhaften Stresses eine Dyskinesie des Duodenums mit Reflux in den Magen aufzeigen.

2.) Frühere Studien an Ratten haben bereits gezeigt, daß Fett in Abwesenheit von Gallensalzen und Lipase die Mageseekretion nicht hemmt. RENÉ MENGUY (46) erforschte im Tierexperiment die Magenaktivität nach Einfüllen von Fett in Abwesenheit von Galle und kommt bei Messung der Motilität zu ganz ähnlichen Ergebnissen. D.h. die Faktoren, die bei der Hemmung durch Fett eine Rolle spielen, sind sowohl bei der Sekretion -als auch bei der Motilitätsaktivität identisch. Die Beobachtung, daß Fett im Dünndarm die Magenfunktion nur in Form einer stabilen Emulsion hemmt, erhob nun die Frage, ob nicht einer der Hemmechanismen in der Erhöhung der Osmolarität des Darminhaltes liegt. Viel deutete auch darauf hin, daß unter steigender Osmolarität des Darminhaltes einschneidende Veränderungen in der Darmzirkulation vor sich gehen. Diese Veränderungen könnten ihrerseits wieder zu Änderungen in der Blutungsversorgung des Kapillarbettes der Magenmukosa führen. Zu diesem Punkt hatte MENGUY bei Versuchen am Hund herausgefunden, daß eine Hemmung der Magenseekretion durch Fett in Gegenwart von Gallensalzen im Darm mit einer Abnahme der Zirkulation im Magen einhergeht.

Ähnliches wissen PAUL O'BRIEN und seine Kollegen (50) zu berichten. Nach Durchspülung mit niedrigen $H^+(15/9mEq/l)$ -Lösungen in 40 mM und 10 mM Na^+ -

taurocholsäure, sank die Mukosadurchblutung ebenfalls auf niedrige Werte, aber eine signifikante Wasserstoffionenrückdiffusion blieb aus. Diese Tatsache ist für O'BRIEN der Beweis, daß Gallensalze eine bedeutende Reduktion der Mukosadurchblutung verursachen. Diese Änderung scheint unabhängig von Änderungen in der Ionenpermeabilität der Mukosa zu sein.

DENBESTEN und HAMZA (19) zeigen die Entstehung von Stressulzera bei Hunden, wenn eine Lösung von 15 mM Taurocholsäure in Kochsalz in den verschlossenen Magen geschockter Tiere eingefüllt wurde (mittlerer RR 40 mm Hg); ist jedoch der Pylorus abgeklemmt, um den Gallereflux zu verhindern, entstehen keine Ulzerationen. Sie treten nur bei Einfüllen von Säure und Galle im hypovolämischen Schock auf. D.h. die Ulkusbildung ist abhängig von abnehmender Durchblutung und steigender H^+ Rückdiffusion infolge durch Gallensalze zerstörter Mukosabarriere.

Die Bedeutung einer von Gallensalzen zerstörten Mukosabarriere und die daraus ergebenden Folgen für die Pathogenese des Stressulkus demonstrieren noch zahlreiche weitere Berichte: DAVENPORT (18) fand in eigenen Untersuchungen, daß Harnstoff und Detergentien wie z.B. Gallensalze bei denervierten

Magentaschen eine Zerstörung der Mukosabarriere mit folgender Wasserstoffionenrückdiffusion aus dem Lumen verursachen. IVEY, DENBESTEN und CLIFTON (35) zeigten den starken Verlust an Wasserstoffionen aus dem Lumen nach Einfüllen von Gallensalzen, die mit Taurin konjugiert waren. In jüngeren Experimenten, ausgeführt von HAMZA und DENBESTEN (32) gelang es, eine große Anzahl von Stressulzera zu demonstrieren, wenn Gallensalze, Taurocholsäure in den distal verschlossenen Hundemagen im hämorrhagischen Schock eingefüllt wurden. Mukosale Defekte entstanden ebenfalls im Schock, wenn der Pylorus für den duodenalen Reflux geöffnet blieb; war der Pylorus geschlossen, entstanden keine Ulzerationen.

Versuche von JOHN J. SKILLMAN und W. SILEN (63) zeigen ebenfalls das zerstörerische Wirken des Refluxes von Duodenalinhalt in den Magen auf die Mukosabarriere: Eine Hemmung von Trypsin im Chymus verhütete nicht nur Darmverletzungen und das Freiwerden von hydrolytischen Enzymen in den rückfließenden Darmchymus, sondern auch die Stressulkusentstehung im Magen. Pylorusabklemmung, die den Chymus vom Magen trennt, ließ die Häufigkeit und den Schweregrad der Ulzera sinken.

SIROOS SAFAIE-SHIRAZI und DENBESTEN (60, 61) zogen daraus den Schluß, daß Gallensalze für die Pathogenese des Stressulkus nach Schockeeinflüssen verantwortlich seien. Die Magenmukosa dürfte demnach gegenüber den Auswirkungen der Wasserstoffionenrückdiffusion weniger Widerstand zeigen, wie sie etwa durch Gallensalze herbeigeführt wird. Die Beobachtung, daß die Magensäureproduktion sich nicht erhöhte bei Tieren (BRODIE und HANSON (10); RENÉ MENGUY (47) ; BONFILS und LAMBLING (6)) oder beim Menschen (ROBERT N. McCLELLAND (45) ; WATTS und CLARK (65)) nach schwerem Stress oder Trauma, zusammen mit der Feststellung von SIROOS SAFAIE-SHIRAZI und DENBESTEN (60, 61), daß sogar höhere Konzentrationen von H^+ Ionen allein unfähig sind, die Mukosa zu schädigen, stützen die These, daß Wasserstoffionen nur dann schädlich sind, wenn sie die Magenschleimhaut durch eine von Gallensalzen zerstörte Mukosabarriere durchdringen. Jedoch ist das auch nur wieder im Schockzustand der Fall, d.h. die Ischämie spielt ätiologisch eine große Rolle. Die Studien von SIROOS S.-SH. und DENBESTEN lassen so vermuten, daß jeder der Faktoren: H^+ Ionen, Zerstörung der Mukosabarriere durch Gallensalze und eine veränderte Zirkulation wichtig für die Stressulkusbildung ist.

Zum gleichen Ergebnis gelangen JACQUES GUILBERT und GUSTAVO BOUNOUS (29). Der Schock an sich ist die einzige Ursache des Rückflusses, aber es scheint, daß die Qualität des rückfließenden Materials auch eine wichtige Rolle in dem Entstehungsprozess der Ulzera spielt. Bedeutsam ist die Zusammensetzung des Duodenalinhalts zur Zeit des Schocks. Die Rolle des Trypsins ist nicht so leicht einzuschätzen: Die tryptische Aktivität auf der Mukosa ermöglicht eine schnelle nekrotische Auflösung der ischämischen Mukosa-Elemente. Das Abschilfern des Darmepithels bringt die Freisetzung von intrazellulären hydrolytischen Enzymen mit sich, die mit dem Chymus vermischt in den Magen gelangen. Der mögliche Einfluß der Ischämie auf die Biosynthese des Mucins, zusammen mit der direkten Tätigkeit dieses "toxischen" Chymus, führen zur Zerstörung der Schutzschicht des Magenmucus und legen die Zellelemente bloß, was zur Magenerosion führt. Schutz vor dieser Wirkung kann durch einfaches kreuzweises Abklemmen des Pylorus erreicht werden. Dieser Verschuß, der einen Anstieg der Darmhydrolasen im Magensaft verhindert, reduziert nicht nur die Häufigkeit der Erosionen, sondern auch die histiochemischen Veränderungen im Magenschleim.

Diskussion

Die Theorie der Rückdiffusion von Wasserstoffionen (DAVENPORT, 1965) liefert eine dokumentierte (SKILLMAN, 1970; DRAPANAS, 1971; MENGUY, 1969) und plausible Erklärung dieses Phänomens: Durch eine Veränderung des Gewebes im Verlauf der Ischämie ist der Widerstand der Magenbarriere (Decke aus schützendem Schleim, Decke aus schleimsezernierenden Zellen der Magenschleimhaut) geschwächt. (Dies ist ebenso während des Schocks der Fall, man beobachtet eine pathologisch vermehrte Rückdiffusion von H^+ ionen in die Schleimhaut). Die Verminderung des Gewebes-pH hat die Verschlimmerung der Ischämie durch den Blutstau und die Nekrose von Kapillarwänden zur Folge und entsteht wiederum aus der hervorgehenden Hämorrhagie, bevor noch die Schleimhautveränderungen morphologisch auffindbar sind (1 - 2 Stunden nach dem Schock).

Ein zweiter lokaler Faktor ist noch zu berücksichtigen: es handelt sich um die detergierende Wirkung von Gallensalzen auf die Mukosabarriere, die ohnehin schon durch die Erscheinungen, bedingt durch die Ischämie, geschwächt ist. HAMZA (1971), IVEY (1970), DENBESTEN (1972) haben diese Erscheinung bestätigt, indem sie zeigten,

daß man dem Stressulkus durch hämorrhagischen Schock durch die vorhergehende Ausschaltung des biliären Refluxes in den Magen zuvorkommt.

Wenn auch mehrere pathologische Zustände die Ischämie gemeinsam haben (hämorrhagischer und traumatischer Schock, Sepsis, akute Ateminsuffizienz), so tragen doch einige einen besonderen Charakter. (aus A. SIBILLY und PH. BOUTELIER (59)).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diskussion pathogenetischer Mechanismen des Stressulkus kann nur ein vorläufiges Ende finden. Zusammenfassend gesehen darf man jedoch als Hauptfaktor die Ischämie der Magenmukosa, die Hypersekretion der Säure und den Gallereflux nennen, was die Vielzahl von Forschungsergebnissen beweist. Widersprüchliche Versuchsergebnisse finden ihre Erklärung in unterschiedlichen Versuchsbedingungen, der Überbewertung einzelner pathogenetischer Faktoren (Verallgemeinerung, seltene Nebenfunde) und dem kritiklosem Übertragen von Tier auf Mensch. Man wird nach weiteren Faktoren suchen und diese auch finden; dabei wird man am besten den von SELYE definierten Stressbegriff zur Grundlage nehmen, wonach "Stress" nicht die Reaktion des Organismus auf eine einzige Ursache, sondern auf eine Vielzahl von unspezifischen Reizen ist: Der Stress hat also eine charakteristische Form, aber keine spezifische Ursache! Gleich, ob durch Läsionen des ZNS, Verbrennungen oder Medikamente hervorgerufen, das morphologische Substrat derartiger Veränderungen dürfte fast immer durch Ischämie, Säurewirkung und Gallereflux bedingt sein.

LITERATUR

- 1.) BARONOFSKY, Ivan D.; u.a.:
The effects of hemoconcentration on the
ulcer diathesis.
Annals of Surgery, 131 , 31-41 (1959)
- 2.) BIRNBAUM, D.; F. KARMELI:
Stress, bleeding and gastric erosions.
Gastroenterol, 5 , 29-32 (1973)
- 3.) BISCHOF, W.:
Zur Entstehung des "neurogen" ausgelösten
Lungenödems unter akuten Magen-Darm-
blutungen:
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 82, (1955)
- 4.) BLAKEMORE, W.S. , u.a.:
Respiratory insufficiency as a factor in post-
operative gastrointestinal bleeding.
J. Thoracic and Cardiovasc. Surg., 44, 494-
502, (1962)
- 5.) BLOOM, S.R.; P.M. DANIEL:
Release of glucagon induced by stress:
Quart. J. exp. Physiol., 58, 99, (1973)
- 6.) BONFILS, S.; A. LAMBLING:
Psychological factors and psychopharmacological
actions in the restraint induced gastric ulcer.
p 162 Pathophysiology of peptic ulcer (Skoryna
SC ed) Mc Gill University Press 1963

7.) BOUNOUS, Gustavo:

Abolition of tryptic enteritis in the shocked dog: creation of an experimental model for the study of human shock and its sequelae.
Arch. Surg., 91 , 371 (1965)

8.) BOUNOUS, Gustavo:

Biosynthesis of intestinal mucin in shock: relationship to tryptic hemorrhagic enteritis and permeability to curare.
Annals of Surgery, 164, 13 (1966)

9.) BRAUN, S.A.; R.H. SAMSON u.a.:

Bile reflux in experimental stress ulcer .
Surgery, 73 , 521 (1973)

10.) BRODIE, D.A.; H.M. HANSON:

A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique.
Gastroenterology, 56 (5) , 895 (1969)

11.) BRODIE, D.A.; K.F. HOOKE:

The effect of vasoactive agents on stress-induced gastric hemorrhage in the rat.
Digestion, 4 , 193-204 (1971)

12.) BULKLEY, G.; Harvey GOLDMAN; William SILEN:

Pressure injury to the gastric mucosa: Studies on an in vivo model of acute gastric dilatation.
The American Journal of Surgery, 117, 193-201 (1969)

- 13.) CAPPER, W.M. :
Factors in the pathogenesis of gastric ulcer.
Annals of the Royal College of surgeons of
England, 40 ,21 (1967)
- 14.) CLEMENÇON, G.:
Gastrosopic morphology of benign gastric ulcer.
Endoscopy, 2 , 201 (1970)
- 15.) COCKING, J.B. ; P. GRECH :
Pyloric reflux and the healing of gastric ulcers.
Gut, 14 , 555 (1973)
- 16.) DAVENPORT Horace:
Gastric mucosal injury by fatty and acetyl-
salicylic acids.
Gastroenterology, 46 ,245-253 (1964)
- 17.) DAVENPORT Horace u.a.:
Damage to the gastric mucosa: Effects of
Salicylates and stimulation.
Gastroenterology, 49 ,189 (1965)
- 18.) DAVENPORT Horace:
Destruction of the gastric mucosal barrier
by detergents and urea.
Gastroenterology, 54 , 175-181 (1968)
- 19.) DENBESTEN, L. ; K.N. HAMZA:
Effect of bile salts on ionic permeability
of canine gastric mucosa during experimental
shock.
Gastroenterology, 62 , 417-423 (1972)

- 20.) EDER, M.; H.J. CASTRUP:
Gastrointestinale Blutungen.
Der Chirurg, 2 , 97 (1969)
- 21.) FUCHS, K.; H.D. BECKER:
Untersuchungen zur Entstehung der Stressulcera.
Res. exp. Med. 157, 203 (1972)
- 22.) FUNOVICS, J.; G. KRETSCHMER:
Experimentelle Untersuchungen über die patho-
physiologischen Folgen der Mesentericastenose
auf den Magen.
Langenbecks Arch. Chir., 333, 29 (1973)
- 23.) GANGULY, A.K.; O. BHATNAGAR:
Effect of bilateral adrenalectomy on
production of restraint ulcers in the stomach
of albino rat.
Canad. J. Phys. Pharmacol. 51, 748 (1973)
- 24.) GEALL, M.G. ; S.E. PHILLIPS and W.H.
SUMMERSKILL:
Profile of gastric potential difference in man.
Effects of aspirin, alcohol, bile and endogenous
acid.
Gastroenterology, 58 , 437 (1970)
- 25.) GEORGE, J.D.:
Gastric acidity and motility.
Amer. J. Dig. Dis. , 13 , 376 (1968)
- 26.) GLIEDMAN, M.L.; R. GIRAIDET, K.E. KARLSON:
Gastroduodenal congestion and histamine
provoked ulcers.
Surg. Forum, 15 , 314 (1964)

- 27.) GOLDMAN Harvey; Chester B. ROSOFF:
Pathogenesis of acute gastric stress ulcers.
Am. J. Pathol., 52, 227-243 (1968)
- 28.) GOODMAN Anthony; Melvin P. OSBORNE:
"Stress Ulcer" A definition, a discussion of
other stress-associated upper gastroin-
testinal lesions and an experimental model.
The American Journal of Surgery, 125 , 461-
463 (1973)
- 29.) GUILBERT Jacques; Gustavo BOUNOUS:
Role of intestinal chyme in the pathogenesis
of gastric ulceration following experimental
hemorrhagic shock.
The Journal of Trauma, 9 , 723 (1969)
- 30.) GURD Fraser N.:
Metabolic and functional changes in the intestine
in shock.
American Journal of Surgery, 110 , 333 (1965)
- 31.) GUTH, P.H.; P. HALL:
Microcirculatory and mast cell changes in
restraint induced gastric ulcer.
Gastroenterology, 50 , 562 (1966)
- 32.) HAMZA.K.N.; L. DENBESTEN:
Bile salts producing stress ulcers during
experimental shock.
Surgery, 71, 161-167 (1972)

- 33.) HASE Tatsuo; Betty MOSS:
Microvascular changes of gastric mucosa in
the development of stress ulcer in rats.
Gastroenterology, 65, 224-234 (1973)
- 34.) HATAFUKU Tetsuhiko; Alan P. THAL:
The experimental production of gastric and
duodenal ulcers in dogs.
Surgical Forum, 21, 314 (1970)
- 35.) IVEY K.J.; L. DENBESTEN; J.A. CLIFTON:
Effect of bile salts on ionic movements across
the human gastric mucosa.
Gastroenterology, 59, 683 (1970)
- 36.) JACOBSON, E.D. :
The blood supply of the stomach.
Surgical Clinic of North America, 49,
559-564 (1969)
- 37.) KLEIN, H. J.; Th. GHEORGHIU, u.a.:
Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera.
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat., 352
195 (1971)
- 38.) KLEMPERER, P. ; A. PENNER; A.J. BERNHEIM:
Gastrointestinal manifestations of shock.
Am J. Dig. Dis., 7 , 410 (1940)
- 39.) LAMBLING, A.:
Dyspepsie und Gastritis infolge Reflux alkoholi-
scher Verdauungssäfte aus dem Duodenum; ihre Be-
deutung für die funktionelle Magenpathologie.
Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs-
und Stoffwechselkrankheiten.
Hrsg.: Ammon, R. und U. Ritter,
Stuttgart: G. Thieme 1971

- 40.) LEONARD, A.S. u.a.:
Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation:
Origin of stress ulcer ?
Surgery, 56 , 109 (1964)
- 41.) LIN, T.M.; G.F. SPRAY:
Inhibitory effects of glucagon on gastric acid secretion induced by gastrin and its derivatives in dogs and rats.
Arch. int. Pharmacodyn., 192, 88 (1971)
- 42.) LIN, T.M.:
Inhibition of meal-induced gastric acid secretion by glucagon.
Arch. int. Pharmacodyn., 204, 361 (1973)
- 43.) LUCAS, C.E.; Choici SUGAWA u.a.:
Prospective analysis of factors influencing the development of stress ulceration.
Surgical Forum, 21, 308 (1970)
- 44.) MASUDA, M.; Y. MATSUO:
Gehirn und Ulkus.
Fortschritte der Medizin, 12, 509-512 (1973)
- 45.) Mc CLELLAND, R.N. u.a.:
Gastric secretory and splanchnic blood flow studies in man after severe trauma and hemorrhagic shock.
The American Journal of Surgery, 121, 134-142 (1971)

- 46.) MENGUY René:
Role of biliary and pancreatic secretions in
the inhibition of gastric motility by fat in
the intestine.
Amer. J. Dig. Dis. , 5, 792-801 (1960)
- 47.) MENGUY René:
Effects of restraint stress on gastric
secretion in the rat.
Am. J. Dig. Dis., 5 , 911 (1960)
- 48.) MULLANE John F.:
Hypoxia and stress ulcer formation in the rat.
Surgery, 74, 326-332 (1973)
- 49.) NORTON, L.:
A swine stress ulcer model.
Ann. Surg. , 176, 133 (1972)
- 50.) O'BRIEN, P.; William SILEN:
Effect of bile salts and aspirin on the gastric
mucosal blood flow.
Gastroenterology, 64, 246 (1973)
- 51.) PEKKA-T. Harjola; Arto SIVULA:
Gastric ulceration following experimentally
induced hypoxia and hemorrhagic shock.
Annals of Surgery, 163, 1-21 (1966)
- 52.) RAGINS Herzl; Lester DRAGSTEDT:
Duodenal ulcer and the hypophysis-adrenal stress
mechanism.
Surgery, 40 , 889 (1956)

- 53.) RITCHIE Wallace P. u.a. :
Prevention of stress ulcer by reducing gastric
tissue histamine.
Surgery, 62, 596-600 (1967)
- 54.) SCHATTENFROH, Cary:
Das Stress-Ulkus, Klinik und Begutachtung.
Der Chirurg, 8, 338-343 (1966)
- 55.) SCHELLERER, W.:
Untersuchungen zur Klinik und Pathophysiologie
des stressbedingten Ulkus.
Habilitationsschrift, Erlangen, 1974
- 56.) SCHMIDT-WILCKE, H.A.:
Die akuten Magenschleimhautblutungen.
Internist, 14, 259 (1973)
- 57.) SCHMITZ, W.; R.M. KONRAD:
Das akute Magen-Duodenalgeschwür nach urologischen
Operationen.
Urol. Int., 18, 49-57 (1964)
- 58.) SCHWAMBERGER, K.; H. REISSIGL; N. FALSER:
Zur Bedeutung des duodeno-gastrischen Refluxes.
Münchn. Med. Wschr., 116, 895 (1974)
- 59.) SIBILLY, A. ; Ph. BOUTELIER:
Les complications digestives du stress.
Assiciation française de Chirurgie et Masson et
C^{ie}, Paris, 1974 , Library of Congress Catalog
Card Number: 74-79576

- 60.) SIROOS Safaie-Shirazi; L. DENBESTEN;
K.N. HAMZA:
The role of vagotomy in preventing bile
salt-induced stress ulcers during hemorrhagic
shock.
The Journal of Trauma, 12 , 678 (1972)
- 61.) SIROOS Safaie-Shirazi:
Bile and stress ulcer.
Surgery, 74 , 469-470 (1973)
- 62.) SKILLMAN John J. u.a.:
The gastric mucosal barrier:
Clinical and experimental studies in
critically ill and normal man, and in the
rabbit.
Ann. Surg., 172, 564-584 (1970)
- 63.) SKILLMAN John J.; William SILEN:
Stress ulcers.
The Lancet, 7790, 1303-1306 (1972)
- 64.) STIRNEMANN, H.; M. BOUBISSE:
Die Bedeutung der säurebindenden Prophylaxe bei
den akuten peptischen Magendarmgeschwüren.
Der Chirurg, 3 , 113-117 (1965)
- 65.) WATTS, C.C.; K. CLARK :
Effects of an anticholinergic drug on gastric
acid secretion in the comatose patient.
Surg. Gynec. Obstetr. , 130, 61-63 (1970)

66.) WLODEK, G.K. u.a.:

The effect of ulceration on the ability of the gastric mucosa to contain an acid solution.

The Canadian Journal of Surgery, 11, 5-13 (1968)

67.) WORMSLEY, K.G.:

Aspects of duodeno-gastric reflux in man.

Gut, 13, 243 (1972)

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Schellerer gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas ebenso wie für die Anregungen und die freundliche Hilfe. Ferner danke ich Frau M. Goy für die tatkräftige Unterstützung beim Verfassen der Schriftarbeit. Weiterhin danke ich all den Damen und Herren der Universitätsbibliotheken in Erlangen, die mir geholfen haben, das für diese Arbeit notwendige Material aufzufinden und mir zur Verfügung zu stellen.

LEBENS LAUF

Am 6. November 1949 wurde ich als viertes Kind der Eheleute , Herr Rudolf Havla und Frau Johanna Havla, geb. Fischer, in Neubrunn, Krs. Marktheidenfeld in Unterfranken geboren. Von 1956 - 1961 besuchte ich in Hof/Saale, dem Wohnsitz meiner Eltern, die Volksschule. Im Herbst des gleichen Jahres trat ich in das dortige Jean-Paul-Gymnasium ein, wo ich 1970 das Abitur ablegte. Seit September 1970 bin ich als Student der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen immatrikuliert

Am 4. August 1976 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

Erlangen, im August 1976

Halter Wolfgang Havla

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990